

STABLE VITAMIN COMPLEX FREEZE-DRIED PHARMACEUTICAL

Bibliographic Fields

Publication number: JP1132514 (A)
Publication date: 1989-05-25
Inventor(s): SATO FUMIHIRO; HIDE TOSHIAKI; MIYAKE TAKATOSHI; YAMAZAKI EMIKO; OKUMA TAKAAKI
Applicant(s): NIPPON KAYAKU KK
Classification:
- **International:** A61K9/14; A61K9/08; A61K31/195; A61K31/197; A61K31/198; A61K31/375; A61K31/415; A61K31/44; A61K31/455; A61K31/495; A61K31/51; A61K31/525; A61K31/714; A61P25/04; A61K9/14; A61K9/08; A61K31/185; A61K31/375; A61K31/415; A61K31/44; A61K31/455; A61K31/495; A61K31/506; A61K31/519; A61K31/7135; A61P25/00; (IPC1-7): A61K9/08; A61K9/14; A61K31/195; A61K31/375; A61K31/415; A61K31/44; A61K31/455; A61K31/495; A61K31/51; A61K31/525; A61K31/68
- **European:**
Application number: JP19870288534 19871117
Priority number(s): JP19870288534 19871117

Abstract

PURPOSE:To obtain the title pharmaceutical, suitable for applying to patients incapable of nutritional oral intake, such as postoperative patients, and having improved blending stability of mutual vitamins, by using at least 9 kinds of water-soluble essential vitamins with a basic amino acid in combination.; **CONSTITUTION:**The above-mentioned pharmaceutical, obtained by blending a basic amino acid, such as histidine, arginine or lysine, and/or inorganic acid salt thereof, such as hydrochloride, sulfate or phosphate, in an amount of about 7-150wt.%, preferably about 20-100wt.% based on the total amount of the vitamins in the above-mentioned pharmaceutical containing at least 9 kinds of water-soluble essential vitamins, e.g., vitamins B1, B2, B6, B12, folic acid, nicotinic acid, nicotinamide, pantothenic acid, pantothenyl alcohol, biotin and vitamin C or further fat-soluble vitamins containing a suitable solubilizing agent added thereto, e.g. vitamins A, D, E and/or K, capable of suppressing reduction in contents of the various vitamins in the same container and having excellent blending stability.

Bibliographic data supplied from the *esp@cenet* database — Worldwide

1. 発明の名称

1.Title of Invention

安定な総合ビタミン凍結乾燥製剤

Claims

2.特許請求の範囲

少なくとも9種の水溶性必須ビタミン及び塩基性アミノ酸を含有することを特徴とする総合ビタミン凍結乾燥製剤。

Specification

3. 発明の詳細な説明

[産業上の利用分野]

本発明は手術後等の栄養経口摂取不能の患者に適用する高カロリー輸液に添加するのに適した総合ビタミン凍結乾燥製剤に関する。

[従来の技術]

近年、手術後等における栄養の経口摂取不能患者に対する栄養管理は経中心静脈栄養による高カロリー輸液療法への発達に伴って飛躍的に向上し、この高カロリー輸液中に各種の必須ビタミンを添加することも常識化されつつある。このために、高カロリー輸液に添加される総合ビタミン製剤も様々な形態で開発されている。この総合ビタミンの製剤化において必要とされる性能として、製剤中のビタミンが有効かつ安全に人体に投与されるために、製造してから使用するまでの市場流通における安定性並びにビタミンを添加した高カロリー輸液の調製の際の細菌汚染をできる限り少なくするために使用時の簡便性が重要である。ビタミンにはそれ自身不安定なものが多くかつビタミン同士を配合したときに更に不安定となる組み合わせが多くあることから、総合ビタミンはこれらのビタミン同士の配合安定性を考慮して幾つかの容器に分けて製剤化することが行われている(特開昭 56-77222、特開昭 58-116413)。

[発明が解決しようとする問題点]

しかしながら、使用時の簡便性の向上のためには、製剤の容器数を出来るだけ少なくすることが望ましく、配合安定性の良好な総合ビタミン剤の開発が期待されている。

[問題点を解決するための手段]

そこで、本発明者らは、総合ビタミン製剤の安定化をはかる目的で鋭意研究した結果、安定剤として塩基性アミノ酸を使用すると総合ビタミン中のビタミン含量の低下が押さえられることを見い

stable generic vitamin lyophilizing formulation

2.Claim(s)

generic vitamin lyophilizing formulation, which at least designates water solubility necessary vitamin of 9 kinds and that basic amino acid is contained as feature

3.Detailed Description of Invention

[Field of Industrial Application]

this invention regards generic vitamin lyophilizing formulation which is suited in order to add to the high calorie liquid transport which is applied to patient of or of other nutrition oral uptake failure after the surgery.

[Prior Art]

Recently, also nutritional control for oral uptake impossible patient of nutrition in after etc surgery improving rapidly with warp center parenteral nutrition attendant upon advancement of high calorie liquid transport therapeutic method, adding various necessary vitamin in the this high calorie liquid transport is becoming common. Also generic vitamin formulation which is added to high calorie liquid transport because of this, is developed with various form. Because vitamin in formulation is prescribed to human body effectively and safely as performance which is needed in formulating of this generic vitamin, After producing, until you use, case of manufacturing high strength [rorii] liquid transport which adds stability and vitamin in market circulating simplicity when using is important in order to decrease the bacterial contamination as much as possible. When combining that itself unstable ones to be many and vitamin in vitamin, furthermore many from combination which becomes unstable thing, as for generic vitamin considering blend stability of these vitamin, dividing into several canister, what formulating is done is done, (Japan Unexamined Patent Publication Showa 56-77222, Japan Unexamined Patent Publication Showa 58-116413).

[Problems to be Solved by the Invention]

But, for improving simplicity when using, it is desirable to decrease quantity of canister of formulation as much as possible, development of satisfactory generic vitamin agent of blend stability is expected.

{Means to Solve the Problems}

Then, as for these inventors, when basic amino acid is used with objective which assures stabilization of generic vitamin formulation result of diligent research, as the stabilizer you discover fact that you can hold down decrease of the vitamin

出した。

本発明は上記知見に基づき完成されたものである。9種の水溶性必須ビタミンとしてはビタミンB1、B2、B6、B12、葉酸、ニコチン酸又はニコチン酸アミド、パントテン酸又はパントテニールアルコール、ピオチン及びビタミンCが挙げられる。またこれ等のビタミンに適当な可溶化剤を加えた脂溶性ビタミンを加えても良い。脂溶性ビタミンにはビタミンA、D、E及び又はビタミンKが挙げられる。これ等のビタミンの配合量に特に限定はないが、ヒトの1日の必要な摂取量を補える量に近い量をそれぞれ配合することが好ましい。それぞれのビタミンの配合量の例としてはビタミンB2、1-10 mg、ビタミンB6、1-10 mg、パントテン酸5-25 mg、ビタミンC50-250 mg、ビタミンB1、1-10 mg、ビタミンB12、1-30 µg、葉酸100-1000 µg、ピオチン20-300 µg、ニコチン酸10-50 mg、ビタミンA2000-5000IU、ビタミンD200-1000IU、ビタミンE5-20IU、ビタミンK0.2-10 mgの割合で配合されていることが望ましい。

その配合量の具体例を表1に示す。

表1

総合ビタミン剤のビタミン成分と配合量の例

ビタミン

配合量

ビタミンB1(塩酸チアミン)

3 mg

ビタミンB2(リン酸リボフラビンナトリウム)

5 mg

ビタミンB6(塩酸ピリドキシン)

4 mg

ビタミンB12(シアノコバラミン)

10 µg

ニコチン酸アミド

40 mg

パントテニール

14 mg

葉酸

400 µg

ピオチン

content in generic vitamin .

this invention is something which is completed on basis of above-mentioned knowledge. You can list vitamin B1, B2, B6, B12, folic acid, nicotinic acid or nicotinic acid amide, pantothenic acid or pantotenyl alcohol, biotin and vitamin C as the water solubility necessary vitamin of 9 kinds. In addition including lipid-soluble vitamin which adds suitable solubilizer to this or other vitamin it is good. You can list to lipid-soluble vitamin vitamin A, D, E and/or vitamin K. There is not especially limitation in blended amount of this or other vitamin. It is desirable to combine quantity which is close to quantity which can supply necessary uptake amount of 1 day of human respectively. It is desirable to be combined at ratio of vitamin B2, 1- 10*, vitamin B6, 1- 10*, pantothenic acid 5-25*, vitamin C 50-250*, vitamin B1, 1- 10*, vitamin B12, 1- 30;µg, folic acid 100-1000;µg, biotin 20-300;µg, nicotinic acid 10-50*, vitamin A2000-5000IU, vitamin D200-1000IU, vitamin E 5-20IU, vitamin K0.2- 10* as example of blended amount of respective vitamin .

embodiment of blended amount is shown in Table 1 .

Table 1

vitamin component of generic vitamin agent and example of blended amount

vitamin

blended amount

vitamin B1 (thiamine hydrochloride)

3 X

vitamin B2 (sodium riboflavin phosphate)

5 X

vitamin B6 (pyridoxine hydrochloride)

4 X

vitamin B12 ([shianokoparamin])

10;µg

nicotinic acid amide

40 X

pantenol

14 X

folic acid

400;µg

biotin

100 μ g

ビタミン C(アスコルビン酸)

100 mg

ビタミン A(パルミチン酸レチノール)

3300IU

ビタミン D2(エルゴカルシフェロール)

400IU

ビタミン E(酢酸トコフェロール)

15 mg

ビタミン K1(フィトナジオン)

2 mg

本発明で使用する塩基性アミノ酸としては例えばヒスチジン、アルギニン、リジンなどがあげられる。

又、塩基性アミノ酸の塩酸塩、硫酸塩、リン酸塩などの無機酸との塩も利用しうる。これらの塩基性アミノ酸もしくはそれと無機酸との塩は単独で用いてもよく、又、2 種以上併用してもよい。

塩基性アミノ酸の使用量は配合するビタミンの全量に対し、約 7~約 150w/w%、好ましくは約 20~約 100w/w%程度がよい。

更に、凍結乾燥製剤とする為に賦形剤を加えても良い。賦形剤としては、マンニトールなどの糖アルコール、乳糖、マルトース等の単糖、少糖類、コンドロイチン硫酸、デキストラン等の高分子類があげられる。賦形剤を使用する場合その使用量は配合ビタミン全量に対し、0.1~3 倍、好ましくは 0.3~2.5 倍用いるのがよい。また脂溶性ビタミンを添加する場合は可溶化剤を用いる必要があり、例えばポリソルベート 80 などのポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステルを用いることができる。用いる可溶化剤の量は脂溶性ビタミンの 3~10 倍を用いることにより、凍結乾燥製剤の再溶解時に透明な溶液を得ることが出来る。

本発明の製剤は常法の注射剤の製造方法によることができる。すなわち、水溶性ビタミンは注射用の蒸留水に溶解し、更に本発明による安定剤を溶解した後、水酸化ナトリウム等の pH 調整剤を用いて pH4.5~6.5 に調整して薬液を得る。この薬液は容器に小分けした後、凍結乾燥、することにより製剤を得る。更に脂溶性ビタミンを加える場合は、前記の薬液に更に界面活性

100;mu g

vitamin C (ascorbic acid)

100 X

vitamin A (retinyl palmitate)

3300 IU

vitamin D2 (ergocalciferol)

400 IU

vitamin E (tocopheryl acetate)

15 X

vitamin K1 (phyllloquinone)

2 X

You can list for example histidine , arginine , lysine etc as basic amino acid which is used with this invention .

It can utilize also salt of hydrochloride , sulfate , phosphate salt or other inorganic acid of also, basic amino acid . These basic amino acid or that and it is possible to use salt of inorganic acid with alone , also, 2 kinds or more to jointly use is possible.

As for amount used of basic amino acid approximately 7 - approximately 150 w/w%, preferably approximately 20 - approximately 100 w/w% extent is good vis-a-vis total amount of vitamin which is combined.

Furthermore, in order to make lyophilizing formulation including diluting agent it is good. As diluting agent , it can increase mannitol or other sugar alcohol , lactose , maltose or other monosaccharide , oligosaccharide , chondroitin sulfate , dextran or other polymer . When diluting agent is used , as for amount used 0.1 - 3 times , preferably 0.3~2.5 times it is good vis-a-vis combination vitamin total amount , to use. In addition when lipid-soluble vitamin is added , it is necessary to use solubilizer , can use for example polysorbate 80 or other polyoxyethylene sorbitan fatty acid ester . Quantity of solubilizer which it uses can acquire transparent solution at the time of redissolving of lyophilizing formulation by using 3 - 10 times of lipid-soluble vitamin .

formulation of this invention can do thing with manufacturing method of injectable of the conventional method . It melts namely, water-soluble vitamin in distilled water of injectable , adjusting pH 4.5~6.5 furthermore after melting stabilizer with this invention , making use of the sodium hydroxide or other pH adjustment agent , it obtains reagent solution . this reagent solution after subdividing to canister , obtains formulation by the lyophilizing , doing. Furthermore case lipid-soluble

剤で可溶化した脂溶性ビタミンの水溶液を加えたものについて容器に小分けし凍結乾燥すれば良い。薬液中の固型分の濃度は特に限定はないが、ビタミンや賦形剤の溶解性と凍結乾燥した製剤の溶解性並びに凍結乾燥の難易性と効率を考慮して選択される。すなわち、濃度が濃すぎる場合には薬液調製時の溶解性及び凍結乾燥時の結晶析出による再溶解性の低下を起し、また薄すぎる場合には除去すべき水分が * * ために乾燥効率の低下をまねく。

本発明におけるビタミン配合量の範囲では固型分が 1~10ml 中に含まれることが望ましい。

[発明の効果]

本発明により調製された試料群及び対照として安定化剤を添加せずに調製した試料を 50°C の条件下に 10 日保存後、試料中のビタミンの含量を測定し、残存率を求めた。試料は後記実施例 1,2 の組成のものを用いた。対照として、実施例 1 の製剤から安定化剤を除いたものを用いた。結果を表 2 に示す。

この表から明らかなように、本発明の製剤は対照例と比較してビタミンの安定性は向上しており、特にシアノバラミンの安定性が大巾に向上している。

表 2

(50° 10 日後)

ビタミン

実施例

2

対照例

A パルミチン酸レチノール

98.0

95.4

D

E 酢酸トコフェロール

100.7

101.3

K フィトナジオン

vitamin is added, it subdivides to canister in the aforementioned reagent solution furthermore concerning those which add aqueous solution of lipid-soluble vitamin which solubilizing is done with surfactant and lyophilizing does it is good. As for concentration of solids content in reagent solution there is not especially limitation. lytic and considering lytic of formulation which lyophilizing of vitamin and diluting agent is done, and easily dissociating and efficiency of the lyophilizing it is selected. When namely, concentration is too dense, decrease of redissolving property happens with the lytic at time of chemical solution preparation and crystal precipitation at time of lyophilizing, in addition when it is too thin, moisture which it should remove causes decrease of drying efficiency because of **.

In range of vitamin blended amount in this invention it is desirable for solids content to be included in 1 - 10 ml .

[Effects of the Invention]

Without adding stabilizer as specimen group and control which are manufactured by this invention specimen which is manufactured 50 * the content of vitamin after 10 days retaining and in specimen was measured under condition , residue ratio was sought. specimen used those of composition of postscript Working Example 1, 2. As control , those which exclude stabilizer from formulation of the Working Example 1 were used. Result is shown in Table 2 .

As been clear from this chart, as for formulation of this invention the stability of vitamin has improved by comparison with Contrasting Example , the stability of especially [shianokoparamin] has improved in large width.

Table 2

(50 deg 10 days later)

vitamin

Working Example

2

Contrasting Example

Aretinyl palmitate

98.0

95.4

D

Etocopheryl acetate

100.7

101.3

K phylloquinone

93.4	93. 4
92.5	92. 5
B1 塩酸チアミン	Bprimary salt acid thiamine
95. 5	95. 5
94.5	94. 5
B2 リン酸リボフラビン	B2riboflavin phosphate
98.6	98. 6
98.5	98. 5
B6 塩酸ピリドキシン	B6pyridoxine hydrochloride
101.7	101. 7
95.1	95. 1
B12 シアノコバラミン	B12cyanocobalamin
94.5	94. 5
61.6	61. 6
ニコチン酸アミド	nicotinic acid amide
99.3	99. 3
100. 5	100. 5
葉酸	folic acid
98.2	98. 2
101.8	101. 8
パンテノール	pantenol
100.0	100. 0
90.0	90. 0
ビオチン	biotin
99.8	99. 8
96. 0	96. 0
C アスコルビン酸	Ascorbic acid
98.7	98. 7
95. 2	95. 2

以上から明らかなように本発明によると一つの容器でも各種ビタミンの含量低下を押さえた安定な総合ビタミン凍結乾燥剤を得ることができる。

実施例 1.

表 1 に示すビタミンの配合量に従い水溶性ビタミンを注射用蒸留水に溶解する。この溶液に安定剤としてヒスチジン塩酸塩(1 水和物)を 50 mg 添

As been clear from above, stable generic vitamin lyophilizing formulation which held down content decrease of various vitamin even with canister of one can be acquired with this invention .

Working Example 1.

water-soluble vitamin is melted in injectable distilled water in accordance with blended amount of the vitamin which is shown in Table 1 . 50 X adding histidine hydrochloride

加して溶解する。また脂溶性ビタミンをポリソルベート 80,60 mgを用いて注射用蒸留水中に可溶化して水溶液となす。この両液を混合し、水酸化ナトリウムを用いて pH を約 5.0 に調整し、全量を 2ml とした。得られた薬液をバイアルに充填し、凍結乾燥した後ゴム栓をして本発明品を得た。実施例 2.

実施例 1 において、ヒステジン塩酸塩を 50 mg のかわりに 100 mg、全量を 3ml とし、他は実施例 1 と同様に操作して、本発明品を得た。

実施例 3.

実施例 1 において、ヒステジン塩酸塩のかわりにアルギニン塩酸塩、他は実施例 1 と同様に操作して、本発明品を得た。

実施例 4.

実施例 1 において、ヒステジン塩酸塩のかわりにリジン塩酸塩とし、他は実施例 1 と同様に操作して対照品を得た。

特許出願人 日本化薬株式会社

Drawings

(monohydrate) in this solution as stabilizer, it melts. In addition solubilizing doing lipid-soluble vitamin in injectable distilled water making use of the polysorbate 80, 60*, aqueous solution it forms. this both liquids was mixed, pH approximately was adjusted 5.0 making use of sodium hydroxide, total amount was designated as 2 ml. reagent solution which it acquires it was filled in vial, lyophilizing after doing, it did rubber stopper and acquired article of this invention. Working Example 2.

In Working Example 1, histidine hydrochloride 100 X, total amount was designated as 3 ml in place of 50 X, other things operating in same way as Working Example 1, acquired article of this invention.

Working Example 3.

In Working Example 1, arginine hydrochloride, other things operating in same way as the Working Example 1, acquired article of this invention in place of histidine hydrochloride.

Working Example 4.

In Working Example 1, it made lysine hydrochloride in place of histidine hydrochloride, other things operating in same way as Working Example 1, acquired control.

patent applicant Nippon Kayaku Co. Ltd. (DB 69-054-7468)